

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 86

# Glucosides du Muguet

dans la

Thérapeutique des affections cardiaques

## Étude de la Convallatoxine

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Décembre 1932*

PAR

André-Yves PIRIOU

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à ORAN (Algérie), le 19 octobre 1907.

Examineurs de la Thèse

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| MM. SABRAZÈS, professeur..... | Président. |
| MAURIAC, professeur.....      |            |
| PERRENS, agrégé.....          | Juges.     |
| DELMAS-MARSALET, agrégé.      |            |

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSION

3-6, Place Saint-Christoly

1932







UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 86

# Glucosides du Muguet

dans la

Thérapeutique des affections cardiaques

## Étude de la Convallatoxine

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Décembre 1932*

PAR

André-Yves PIRIOU

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à ORAN (Algérie), le 19 octobre 1907.

Examineurs de la Thèse

|   |                               |                   |
|---|-------------------------------|-------------------|
| { | MM. SABRAZÈS, professeur..... | <i>Président.</i> |
|   | MAURIAC, professeur.....      | { <i>Juges.</i>   |
|   | PERRENS, agrégé.....          |                   |
|   | DELMAS-MARSALET, agrégé.      |                   |

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.



## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

## PROFESSEURS.

|                                               | MM.          |                                               | MM.        |
|-----------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|------------|
| Clinique médicale.....                        | MAURIAC.     | Zoologie et parasitologie.....                | MANDOUL.   |
| id.....                                       | CASSAET.     | Médecine expérimentale.....                   | DUPÉRIÉ.   |
| Clinique chirurgicale.....                    | CHAVANNAZ.   | Clinique ophtalmologique.....                 | TEULIÈRES. |
| id.....                                       | BÉGOUIN.     | Clinique chirurg. infantile et orthopédie..   | ROCHER.    |
| Pathologie et thérapeutiques générales..      | CARLES.      | Clinique gynécologique.....                   | GUYOT.     |
| Clinique d'accouchements.....                 | ANDÉRODIAS.  | Clinique méd. des maladies des enfants..      | CRUCHET.   |
| Anatomie pathol. et microscopie clinique.     | SABRAZÈS.    | Chimie biologique et médicale.....            | DELAUNAY.  |
| Anatomie.....                                 | VILLEMIN.    | Physique médicale et pharmaceutique....       | SIGALAS.   |
| Anatomie générale et histologie.....          | G. DUBREUIL. | Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques. | BONNIN.    |
| Physiologie.....                              | PACHON.      | Clinique des malad. cutanées et syphilitiques | PETGES.    |
| Hygiène.....                                  | LEURET.      | Clinique des maladies des voies urinaires.    | DUVERGEY.  |
| Médecine légale et déontologie.....           | LANDE.       | Clinique des malad. nerveuses et mentales.    | ABADIE.    |
| Electroradiologie et clin. d'électricité méd. | RÉCHOU.      | Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....        | PORTMANN.  |
| Chimie.....                                   | CHELLE.      | Toxicologie et hygiène appliquée.....         | LABAT.     |
| Botanique et matière médicale.....            | BEILLE.      | Hydrologie thérapeutique et climatologie..    | GREYX.     |
| Pharmacie.....                                | DUPOUY.      | Clinique dentaire.....                        | CAVALIÉ.   |

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

|                                           | MM.              |                                             | MM.        |
|-------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|------------|
| Anatomie.....                             | DUBECQ.          | Chirurgie générale.....                     | PAPIN.     |
| id.....                                   | DUFOUR.          | id.....                                     | JEANNENEY. |
| Physiologie.....                          | FABRE.           | id.....                                     | CHARRIER.  |
| Parasitologie et sciences naturelles..... | R. SIGALAS.      | id.....                                     | LOUBAT.    |
| Médecine générale.....                    | N.               | Obstétrique.....                            | PERY.      |
| id.....                                   | AUBERTIN.        | id.....                                     | RIVIÈRE.   |
| id.....                                   | DAMADE.          | Ophtalmologie.....                          | BEAUVIEUX. |
| id.....                                   | PIÉCHAUD.        | Dermatologie et syphiligraphie.....         | JOULIA.    |
| id.....                                   | DELMAS-MARSALET. | Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. | VITTE.     |
| Maladies mentales.....                    | PERRENS.         |                                             |            |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

|                                                                                                  | MM.    |                                          | MM.         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------|-------------|
| Médecine opératoire.....                                                                         | PAPIN. | Puériculture.....                        | FAUGÈRE.    |
| Physiologie.....                                                                                 | FABRE. | Démonstrations et préparations pharmac.. | GOLSE.      |
| Accouchements.....                                                                               | PERY.  | Zoologie et parasitologie.....           | R. SIGALAS. |
| Ophtalmologie.....                                                                               |        |                                          |             |
| Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. |        |                                          |             |
| Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....                      |        |                                          |             |
| id.....                                                                                          |        |                                          |             |
| Clinique dentaire.....                                                                           |        |                                          |             |

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

---

A MA MERE

A MA MARRAINE

Faible témoignage de ma grande affection et de ma profonde reconnaissance.

---

A MON PERE

---

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MA FIANCEE

## A MES MAITRES DES HOPITAUX

### STAGIAIRE :

#### 1<sup>re</sup> ANNÉE :

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES

SERVICE DE MONSIEUR LE DOCTEUR PARCELIER

#### 2<sup>e</sup> ANNÉE :

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARRIER

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN

### EXTERNAT :

#### ANNÉE 1930 :

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR CABANNES

(D<sup>r</sup> PESME)

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR ABADIE

#### ANNÉE 1931 :

SERVICE DE MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOULIA

#### ANNÉE 1932 :

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES

---

## A MES MAITRES DE LA FACULTE

**AU DOCTEUR PAUZAT**

*Ancien interne des Hôpitaux, Médaille d'or,  
Chef de laboratoire du Service de l'isolement  
à l'Hôpital Pellegrin.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZES

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique  
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,  
Correspondant national de l'Académie de Médecine,  
Médecin-chef du Service des contagieux  
à l'Hôpital d'isolement,  
Chevalier de la Légion d'honneur,  
Officier de l'Instruction publique.*

Qu'il reçoive l'expression de notre  
vive gratitude pour l'honneur qu'il nous  
fait en acceptant de vouloir bien prési-  
der notre thèse.



# Glucosides du Muguet

dans la

Thérapeutique des affections cardiaques

---

## Étude de la Convallatoxine

---

### INTRODUCTION

---

Dès ces premières lignes, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à notre Maître, M. le Professeur Sabrazès, qui a bien voulu nous donner l'idée de cette thèse et qui n'a cessé de s'intéresser aux résultats de nos recherches.

C'est en effet dans son service de l'isolement, à l'Hôpital Pellegrin, que M. le Professeur Sabrazès, dont nous étions l'externe, attira notre attention sur l'intérêt que pouvait présenter l'étude d'un nouveau tonicardiaque tiré du muguet de mai.

Il s'agissait d'expérimenter un dérivé découvert récemment, plus pur que ceux utilisés jusqu'à ce jour, et qui semblait pouvoir donner au muguet la place qu'il mérite en thérapeutique.

Les travaux publiés sur ce sujet faisant ressortir l'activité réelle de cette plante dans les affections cardiaques, il était

permis d'entrevoir des résultats meilleurs que ceux obtenus antérieurement avec les autres préparations de muguet. Nos premiers essais furent assez ardues; ils nous firent connaître les difficultés d'une expérimentation clinique et l'attention minutieuse qu'elle nécessite. Nous fûmes, dans cette tâche, conseillé et guidé par notre Maître, ainsi que par M. le Docteur Pauzat, à qui nous tenons à exprimer ici nos plus vifs remerciements.

Avant d'exposer les résultats cliniques obtenus, nous nous sommes efforcé de faire une étude comparative des différentes préparations de muguet employées depuis longtemps, et en particulier des effets produits par un glucoside déjà connu et étudié, la Convallamarine. Vient ensuite une étude expérimentale de la Convallatoxine, qui met en valeur les propriétés pharmacodynamiques de cette drogue et nous donne l'occasion de passer en revue les procédés les plus modernes pour évaluer le pouvoir d'un tonicardiaque.

Nous terminons enfin en exposant l'ensemble des résultats obtenus actuellement par les auteurs qui se sont occupés de la question en même temps que nous, et par la présentation de nos observations personnelles, recueillies depuis huit mois dans le service de notre Maître, avec les conclusions qu'elles nous permettent de tirer.

---

## HISTORIQUE

---

Le muguet de mai ou *Convallaria Maïalis*, petite plante des bois de la famille des liliacées, portant au printemps des fleurs blanches d'odeur agréable, a été de tout temps employée par quelques rares médecins dans le traitement des maladies de cœur.

En 1830, elle est signalée pour la première fois par Mathiolo comme un fortifiant du cœur, « utile aux malades qui souffrent de cet organe ». Plus tard, on lui reconnut les propriétés de calmer les palpitations et l'éréthisme cardiaque, puis elle tomba en désuétude.

Cartheuser, en 1743, et Ferrein, en 1770, ne réussissent pas à relever la réputation de la plante, bien qu'ils lui reconnaissent de solides propriétés thérapeutiques.

C'est Walz, en 1838, qui la tira de l'oubli et en fit le premier une étude approfondie. De l'extrait aqueux il retira un glucoside actif sur le cœur, qu'il appela *Convallamarine*, et de l'extrait alcoolique, la *Convallarine*. Ces deux glucosides furent étudiés par Marmé, en 1867, et il résulte de ses recherches que la *Convallarine* donne des effets purgatifs, tandis que la *Convallamarine* est un poison du cœur, analogue à la digitaline, et provoque comme elle des effets cardiaques et circulatoires marqués.

Quelques années après, en 1880, les médecins russes observèrent que les paysans donnaient volontiers des infusions de *Convallaria Maïalis* aux malades atteints d'œdèmes, et c'est alors que Troïtzky et Bojojawlenski firent entrevoir l'action diurétique du muguet. Presque à la même époque, en 1882,

Germain Sée étudia de façon plus précise les propriétés diurétiques du muguet, plus énergiques et plus durables, d'après lui, que celles de la digitale. « A la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme d'extrait total, disait-il, il a une action énergique sur la contraction cardiaque, relève la pression, régularise le pouls et rétablit la diurèse. »

Tanret et Hardy perfectionnèrent les procédés de recherches de Walz et isolèrent une Convallamarine moins impure, qui possédait une action cardiaque évidente, à côté de l'autre glucoside, la Convallarine, de propriétés purgatives et drastiques seules.

En 1884, Reboul, de Lyon, dans le laboratoire de Morat, reprend l'étude de la Convallaria. Il emploie l'extrait total de la plante et opère sur la grenouille, le cobaye, le chat et le chien. Pour lui, le muguet semblerait agir sur le système nerveux du cœur, mais électivement sur les éléments intracardiaques.

Ce fut ensuite Pouchet, puis récemment les travaux de Martin et White en 1922, de Delas en 1926, qui mirent en lumière les propriétés de la Convallamarine; en 1927, Laubry et Trocmé, aidés de Routier et de Deglaude, s'attachèrent à vérifier les travaux de leurs prédécesseurs et à rechercher l'efficacité d'une médication cardiaque pouvant remplacer ou réactiver les tonicardiaques connus. Enfin, en 1929, Karrer découvre la Convallatoxine, et c'est actuellement le dernier dérivé connu du muguet.

---

## ETUDE DU MUGUET

---

Le muguet est une monocotylédone asparaginée, qui fleurit d'avril à mai et vit à l'état sauvage dans les sous-bois des deux hémisphères septentrionaux, mais ne se rencontre jamais sous les tropiques.

Le rhizome en est grêle, traçant et rameux; la tige aérienne s'allonge de 10 à 15 centimètres et se termine en une grappe florifère. Elle porte à la base deux feuilles entières presque aussi longues qu'elle-même, ovales, lancéolées et parallélinervées.

Les fleurs sont formées d'un périanthe cylindrique ou globuleux à six divisions; les étamines sont au nombre de six, alternes avec les pièces du périanthe; l'ovaire est à trois loges biovulées, surmonté d'un style et d'un stigmatte obtus et triangulaire. Les fleurs sont au nombre de dix à douze en moyenne et disposées en une grappe unilatérale.

Le fruit est bacciforme, sphérique, à trois loges monospermes. Les graines contiennent dans un endosperme un embryon cylindrique monocotylé.

Les premiers expérimentateurs prescrivirent tout d'abord l'infusion de fleurs, de feuilles, de tiges ou de rhizome, réunis ou séparés, mais n'obtinrent pas de résultats heureux. Les macérations tant de la plante entière que de ses diverses parties séparément, à l'état frais ou desséchées, bien que faites à doses relativement élevées, furent laissées de côté par Germain Sée, qui ne leur reconnut que très peu d'actions. Elles furent remplacées par les teintures et les alcoolatures, qui ne donnèrent pas de résultats meilleurs, et le Docteur

Paul Constantin, les ayant expérimentées à l'Hôpital Lariboisière, se montra très sceptique sur leur activité. Il fallut recourir à un autre mode d'administration. Ce furent les extraits, préparés en opérant soit sur la plante entière, soit sur ses différentes parties séparées ou réunies. Les extraits de racine, aqueux, alcooliques ou hydroalcooliques, présentèrent une action diurétique nette, mais aussi des effets émétocathartiques assez intenses; aussi furent-ils rejetés. Les extraits de feuilles, quel qu'en fût le mode de préparation, donnèrent un effet cardiaque et diurétique supérieur à celui obtenu avec l'extrait de racines, mais néanmoins ils furent mal supportés par les voies digestives. Les extraits de fleurs, et surtout l'extrait aqueux, eurent une action tonocardiaque très manifeste, à laquelle s'ajouta un effet diurétique abondant par l'adjonction de feuilles dans leur préparation. Et c'est cet extrait mixte aqueux, préparé à partir des feuilles et des fleurs, qui donna les meilleurs résultats. On en fit des préparations diverses, sirops, granules, pilules, et les pilules de Langlebert eurent leur vogue en leur temps.

Cependant, depuis la découverte des deux glucosides du muguet par Walz, des recherches se poursuivaient pour obtenir une forme pharmaceutique courante de Convallamarine susceptible par sa pureté de contenir toutes les actions thérapeutiques du muguet, sans les inconvénients dus à la Convallarine; c'est cette préparation, mise au point par Boche-fontaine, Hardy et Tanret, qui fit faire un pas vers une action thérapeutique plus efficace.

---

## ETUDE DE LA CONVALLAMARINE

---

Pour obtenir la Convallamarine, on précipité par le sous-acétate de plomb la teinture alcoolique préparée avec la plante entière; on filtre, on élimine l'excès de plomb par quantité suffisante d'acide sulfurique; on chasse par distillation et évaporation tout l'alcool; la liqueur refroidie est précipitée par le tanin, et le précipité, redissout dans l'alcool, est décomposé par l'oxyde de zinc. La liqueur évaporée laisse la Convallamarine de formule  $C_{23}H_{44}O_{12}$ , qu'on purifie par solution et décoloration au charbon. C'est une substance se présentant sous forme de poudre blanche, inodore et très amère, soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et le chloroforme; elle n'a pu être obtenue jusqu'à présent qu'à l'état amorphe, non cristallisée. Sa toxicité oscille entre 50.000 et 150.000 grammes de grenouille tuée par gramme de glucoside. Le suc de muguet (plante fraîche) contient 2,25 p. 1.000 de Convallamarine, qui paraît se trouver surtout en grande abondance dans les fleurs.

A doses thérapeutiques, les préparations de muguet, sous les différentes formes pharmaceutiques que nous avons vues, ralentissaient, régularisaient et renforçaient les contractions cardiaques, sans exagérer sensiblement la tension artérielle; elles augmentaient la diurèse tant que durait la médication; elles étaient mieux tolérées par l'estomac que la digitale et ne s'accumulaient pas. La Convallamarine, produit relativement plus pur, se montra alors comme un tonicardiaque efficace et sans danger, que l'on put administrer isolément ou

mieux, faire alterner avec la digitaline ou l'ouabaïne, lorsque l'action de celles-ci paraissait médiocre ou épuisée.

C'est à Laubry et à ses élèves que l'on doit les données exactes de l'administration de la Convallamarine. Après quelques tâtonnements, c'est la voie veineuse qu'ils choisirent, avec une dose optima égale à 5 milligrammes, dans toutes les variétés d'insuffisance cardiaques : insuffisance totale, ventriculaire gauche ou droite, et particulièrement l'insuffisance ventriculaire gauche avec tachyarythmie. Plusieurs centaines d'injections pratiquées dans ces conditions ont démontré la parfaite innocuité du médicament, à condition de pousser l'injection lentement et exactement dans la veine. Il ressort de cette expérimentation très sérieuse que la Convallamarine est un poison musculaire à action élective sur le cœur. Expérimentalement, les variations de l'excitabilité et de la conductibilité, provoquées par la Convallamarine, l'ouabaïne et la digitaline sur le myocarde et sur le faisceau auriculo-ventriculaire sont absolument comparables.

A la dose de 5 milligrammes par voie intraveineuse, elle s'est montrée capable de réactiver la digitaline ou l'ouabaïne et de donner les mêmes effets que ces deux médicaments dans tous les cas d'insuffisance cardiaque.

A côté de ces résultats cliniques, Delas avait montré antérieurement les effets produits par la Convallamarine sur l'excitabilité du myocarde en recherchant la chronaxie du muscle cardiaque. Sur le muscle strié, il a constaté que ce glucoside ne modifie la chronaxie que lorsqu'il est employé en solution concentrée; la chronaxie est alors augmentée, ce qui traduit une diminution progressive de l'excitabilité musculaire. Il n'en est plus de même sur le muscle cardiaque : il suffit d'une solution diluée pour augmenter la chronaxie du muscle ventriculaire, comme le font la digitale et l'ouabaïne.

Delas constate d'abord une augmentation de l'amplitude des contractions, suivie d'une arythmie prolongée, et enfin un arrêt en contraction; ensuite une action nerveuse, différente suivant l'animal, qui, chez le chien, se traduit par une

première phase d'excitation prédominant sur le vague, avec bradycardie, et par une deuxième phase d'action toxique annihilant l'action modératrice du vague, produisant de la tachycardie.

Du long et minutieux travail de Delas, il résulte que la Convallamarine mériterait de figurer en bonne place parmi les glucosides digitaliques. Malheureusement, tous les observateurs n'ont pas obtenu des effets aussi favorables que ceux que nous venons de voir, et Peter, Dujardin-Beaumetz, Soulier, Jaccoud, considèrent l'action diurétique du muguet comme réelle, mais aussi comme très incertaine. Leyden et la plupart des Allemands ne reconnaissent au muguet aucune valeur thérapeutique; aussi n'occupe-t-il qu'une place tout à fait secondaire en thérapeutique cardiaque. La cause en est dans l'impureté habituelle et l'instabilité chimique des produits employés; aussi devait-on logiquement rechercher un dérivé nouveau d'une pureté plus grande, et possédant de ce fait des propriétés plus actives.

---

## ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE LA CONVALLATOXINE

---

Les recherches précédentes avaient montré que la *Convallaria Maialis* contenait des glucosides dont les propriétés étaient voisines du groupe des strophantines, c'est-à-dire des glucosides cardiotoniques qu'on pouvait classer dans le second groupe. Chacun sait qu'on classe dans ce groupe les extraits du strophantus, de la scille et de l'*adonis vernalis*, par opposition aux extraits de digitale, qui forment le premier groupe.

C'est à Karrer que l'on doit d'avoir isolé en 1929 des fleurs et des feuilles de cette plante un glucoside nouveau, constitué par de magnifiques aiguilles blanches et chimiquement pures, auquel il a donné le nom de Convallotoxine.

Les grandes lignes du traitement chimique conduisant au glucoside cristallisé et pur peuvent se résumer ainsi : Les fleurs de muguet sont convenablement pulvérisées et épuisées par l'eau. La solution est déféquée par l'acétate de plomb. On ajoute ensuite une grande quantité de charbon animal, qui absorbe la substance amère en solution. Le charbon est séché et épuisé par le chloroforme; ce dernier, distillé, abandonne un résidu qui cristallise partiellement. On achève la purification par des cristallisations dans divers dissolvants.

La Convallatoxine ainsi obtenue est difficilement soluble dans l'eau, elle est soluble dans l'alcool et l'acétone. Elle est inactive sur la lumière polarisée, tandis que la Convallamarine a un pouvoir rotatoire de  $-55$  degrés. Traitée suivant la réaction de Liberman par l'anhydride acétique et l'acide

sulfurique, elle donne une coloration rouge devenant rapidement verte; elle donne aussi une réaction de Legal positive avec le nitro-prussiate de soude.

L'estimation biologique faite au moyen de la grenouille verte mâle, d'après la méthode sans limite de temps de Houghton-Straub, a révélé une action extrêmement prononcée de cette substance correspondant à 3.000 ou 3.500 unités-grenouille par milligramme. De plus, en perfusant des solutions de concentrations variables dans le cœur isolé de grenouille, on peut observer d'une façon inconstante, d'abord une augmentation des pulsations, puis régulièrement l'augmentation lente du tonus avec une diminution progressive de la diastole, et enfin un arrêt en systole. Les concentrations-limites qui produisent encore un arrêt en systole sont de 1/500.000 et de 1/1.000.000. Contrairement aux glucosides de la digitale pourpre, mais, par contre, de même que les glucosides du second groupe, cette action est facilement reversible sur le cœur de grenouille isolé lorsqu'on procède à des lavages répétés du cœur avec la solution de Ringer.

Ce glucoside se montre donc comme le plus actif de tous les tonicardiaques connus et même la strophantine gauche (dans la proportion de 3 contre 2 pour la strophantine G, ou ouabaïne). La strophantine K est-elle aussi de 3 à 3,5 fois moins active que la Convallatoxine ?

Karrer a établi le tableau suivant en unités-grenouille, comparant le nombre de milligrammes de grenouille tuée par un gramme des différents glucosides connus :

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| Digitoxine .....     | 270.000   |
| Scillarène A.....    | 1.000.000 |
| Strophantine K.....  | 1.000.000 |
| Ouabaïne .....       | 2.000.000 |
| Convallatoxine ..... | 3.000.000 |

En plus de ces données quantitatives, l'examen pharmacodynamique a fourni la preuve d'une grande similitude au

point de vue qualitatif de l'action tonicardiaque du glucoside de *Convallaria* avec celle des strophantines G et K.

IN ESTIMATION DU POUVOIR PHARMACODYNAMIQUE DE LA CONVALLATOXINE  
PAR LA MÉTHODE DE HATCHER-MAGNUS.

Les travaux effectués par Fromhertz et Welsch pour déterminer l'action cardiotonique de la Convallatoxine, et en particulier sa tolérance et son accumulation par l'organisme, vont nous montrer la valeur de ce glucoside. Ils sont inspirés des méthodes employées, pour d'autres tonicardiaques, la digitale en particulier, par Hatcher, puis modifiées par Magnus.

Cette méthode de dosage biologique, parmi toutes celles imaginées jusqu'à ce jour, semble être la plus précise pour permettre de déterminer en un temps donné la mort du cœur chez un animal à sang chaud, cobaye, chat, lapin ou chien. Elle a été appliquée à diverses poudres de digitale et donne des résultats très constants, d'après Tiffeneau, même en recourant à des infusés à 1 et 2,5 p. 100.

Hatcher puis Magnus avaient procédé suivant la méthode de perfusion continue dans la fémorale du chat, injectant une notable quantité de liquide qui contenait le maximum de principe actif dissout et représentait le nombre de centimètres cubes nécessaires pour produire l'arrêt du cœur.

Ils se servirent de chats pesant de 1 kg. 500 à 2 kg. 700. Après anesthésie et installation de la respiration artificielle, on entretient une anesthésie modérée à l'éther. On utilise une solution du produit préparée extemporanément, de dosage connu et rendue isotonique. Cette solution est introduite dans une burette graduée tenant lieu de vase de Mariotte, et on la laisse s'écouler à vitesse constante dans la veine fémorale du chat. L'extrémité inférieure de la burette est reliée à la canule fémorale par un tube de verre en spirales plongé dans un bain-marie, maintenu par un thermostat à une température de 37 degrés. La vitesse d'écoulement est choisie de telle

façon que la durée de l'essai varie entre trente-cinq et quarante-cinq minutes. On choisit la concentration du liquide de façon qu'il s'écoule 1 cc. par minute. On détermine la dose nécessaire pour amener l'arrêt du cœur; cet arrêt, qui est précédé d'une période de tachycardie et de convulsions asphyxiques, se reconnaît facilement par l'inspection du thorax; au surplus, on s'assure que le cœur ne bat plus en procédant à l'ouverture du thorax.

Cette méthode, appliquée à la Convallatoxine avec des solutions de concentration différente et dans des conditions absolument identiques à celles employées par les premiers expérimentateurs, a montré que cette substance est plus active que la strophantine gauche. La dose mortelle étant de 0 g. 077 par kilogramme de poids, tandis que 1 milligramme de strophantine gauche et 2 milligrammes de strophantine K sont nécessaires pour tuer un kilogramme de chat.

L'expérimentation a porté sur 6 chats de poids variant entre 1 kg. 540 et 2 kg. 570; la durée de l'expérience a été en moyenne de quarante-quatre minutes; le tableau suivant montre les résultats obtenus :

TABLEAU N° 1.

*Estimation selon la méthode de Hatcher-Magnus.*

| CHATS  | POIDS<br>EN GRAMMES. | DURÉE<br>EN MINUTES | UTILISATION<br>EN MILLIGRAMMES. | DOSE LÉTHALE<br>MMG. PAR KG. |
|--------|----------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 1..... | 2.000                | 70                  | 0,143                           | 0,0723                       |
| 2..... | 2.150                | 40                  | 0,154                           | 0,0720                       |
| 3..... | 2.000                | 26                  | 0,123                           | 0,0615                       |
| 4..... | 1.540                | 45                  | 0,137                           | 0,0890                       |
| 5..... | 2.100                | 43                  | 0,201                           | 0,0957                       |
| 6..... | 2.570                | 39                  | 0,180                           | 0,0700                       |

ESTIMATION SELON LE PROCÉDÉ DE OKUSCHIMA.

Pour fixer la durée d'action, c'est-à-dire l'adhérence de la substance sur le cœur, on a perfusé chez le chat, selon le procédé de Okuschima, des doses variables de Convallatoxine et en particulier une dose correspondant à 60 p. 100 de la dose employée avec la méthode Hatcher. Ce procédé, inspiré de celui que nous venons de voir, est un perfectionnement, en ce sens qu'il permet de mesurer, non seulement la dose mortelle d'un tonicardiaque, mais encore d'évaluer son accumulation dans le cœur.

Pour apprécier le pouvoir d'accumulation du muscle cardiaque vis-à-vis d'un produit digitalique, Hatcher procède de telle façon que des chats sont traités avec une solution connue, non mortelle, de glucoside à essayer. L'injection étant faite lentement et dans les veines, on mesure la dose nécessaire pour amener la mort, d'après la durée de l'expérimentation, pour chaque solution donnée. On peut donc, conclut Okuschima, en employant une dose préalable connue deux, trois, etc., fois moindre que la dose léthale, connaître les doses supplémentaires nécessaires pour amener la mort plusieurs heures ou plusieurs jours après la première injection. Or, il a constaté avec le scillarène, dont il s'occupait, que plus la deuxième injection était tardive, plus la dose supplémentaire devait être élevée, et, par conséquent, moins était considérable la quantité de produit encore contenu dans le cœur. Ayant injecté des chats de cette façon, avec 50 p. 100 de la dose mortelle, au bout de seize heures, 57 p. 100 de cette dose initiale était nécessaire pour amener la mort, et 43 p. 100 de la dose léthale était encore contenu dans le cœur. Pour la digitaline, l'accumulation se mesure par des semaines; on sait, en effet, que c'est là le principal inconvénient de ce médicament. Pour la strophanthine et les autres glucosides non extraits de la digitale, elle se mesure en heures.

En appliquant la méthode que nous venons de décrire à la

Convallatoxine, Fromhertz et Welsch ont pratiqué comme suit : Des chats au nombre de 11, dont le poids variait entre 1 kg. 840 et 2 kg. 500, ont été perfusés avec une première dose correspondant à 60 p. 100 de la dose mortelle, ou dose Hatcher, c'est-à-dire 0 g. 046 par kilogramme de poids. Aucun des animaux ainsi traités ne mourut pendant l'observation sans limite de temps. Après un nombre variable d'heures (3, 4, 18, 24 heures), on a continué à perfuser la même solution à ces animaux ainsi préparés jusqu'à ce que se produise la mort. Le tableau suivant donne les résultats ainsi obtenus :

TABLEAU N° 2.

*Recherches de l'accumulation selon le procédé d'Okuschima.*

| CHATS   | POIDS<br>EN KG. | HEURES<br>D'INTER-<br>VALLES | DOSES<br>SUPP. EN MMG | DOSES<br>EN MMG.<br>PAR KG. | % de la<br>dose<br>HATCHER | RESTE<br>DANS LE CŒUR<br>en % |
|---------|-----------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 1.....  | 1,840           | 3                            | 0,0510                | 0,0277                      | 36                         | 64                            |
| 2.....  | 2,450           | 4                            | 0,1050                | 0,0430                      | 56                         | 44                            |
| 3.....  | 1,970           | 4 1/2                        | 0,0595                | 0,0302                      | 39,4                       | 60,6                          |
| 4.....  | 2,620           | 4 1/2                        | 0,0600                | 0,0229                      | 30                         | 70                            |
| 5.....  | 2,460           | 6                            | 0,1675                | 0,0681                      | 88,7                       | 11,3                          |
| 6.....  | 1,810           | 6 1/2                        | 0,1005                | 0,0553                      | 72,3                       | 27,7                          |
| 7.....  | 1,890           | 7                            | 0,1025                | 0,0542                      | 70,6                       | 29,4                          |
| 8.....  | 2,250           | 7                            | 0,1135                | 0,0504                      | 65,6                       | 34,4                          |
| 9.....  | 1,970           | 18                           | 0,1290                | 0,0654                      | 85,2                       | 14,8                          |
| 10..... | 1,970           | 24                           | 0,1290                | 0,0650                      | 85,8                       | 14,2                          |
| 11..... | 2,500           | 24                           | 0,1610                | 0,0644                      | 83,9                       | 16,1                          |

Nous voyons donc que, quatre heures après l'injection, la quantité totale de la dose préalable est encore présente dans le cœur. En effet, en faisant la moyenne des doses résiduelles contenues dans le cœur des chats n<sup>os</sup> 2, 3 et 4, c'est-à-dire quatre heures et quatre heures et demie après l'injection, on trouve 58,2 p. 100, ce qui rapproche de la dose initiale, qui était 60 p. 100 de la dose léthale. Mais, par contre, après ce temps, le glucoside disparaît avec une extrême rapidité, de

telle façon que, dix-huit à vingt-quatre heures après la première injection, il ne reste plus trace de la dose préalable; elle a été éliminée du cœur dans les quatre à huit heures qui suivent l'injection.

On se trouve donc en présence d'une durée d'action étonnamment courte pour une activité extrêmement élevée de la substance; c'est ce qui distingue la Convallatoxine du glucoside de la digitale.

Il est possible, en outre, de caractériser l'action de la Convallatoxine vis-à-vis des autres glucosides cardiotoniques lorsqu'on compare cette activité sur les grenouilles et les animaux à sang chaud. Fromhertz et Welsch ont constaté que pour tous les glucosides cardiotoniques du second groupe (*Strophantus*, *Scille*, *Adonis*), la toxicité pour les animaux à sang chaud, le chat en l'occurrence, oscille entre 220 et 280 unités-grenouille par kilogramme de chat. C'est donc la même toxicité que pour un animal à sang froid, et la Convallatoxine, avec ces 250 unités-grenouille, entre bien dans cette catégorie.

### Conclusions tirées de ces travaux expérimentaux.

Il résulte donc de cette étude expérimentale de la Convallatoxine que ce glucoside :

- 1° A une action cardiotonique évidente;
- 2° Que cette action, par ses caractères, notamment par l'absence d'accumulation prolongée qu'a démontrée la méthode d'Okushima, la fait ranger dans la catégorie des tonicardiaques du second groupe (*Strophantus*, *Adonis*, *Scille*);
- 3° Que, parmi les glucosides du deuxième groupe, il semble avoir une action beaucoup plus marquée pour une concentration égale.

Ces résultats devaient conduire à utiliser des propriétés aussi remarquables dans la thérapeutique des affections cardiaques.

## ETUDE CLINIQUE DE LA CONVALLATOXINE

---

L'expérimentation sur l'animal avait permis de déterminer les doses convenables pouvant être utilisées sans danger et avec des chances d'efficacité. Elle avait montré, d'autre part, que la voie buccale semblait inefficace et qu'il valait mieux, pour avoir le maximum d'action, recourir plutôt à la voie intra-veineuse qu'à la voie sous-cutanée ou même intramusculaire. Les premiers essais chez l'homme tentés par voie intraveineuse l'ont été avec des doses quotidiennes de  $\frac{1}{7}$  de milligramme (0 mg. 143 par cc.). Par la suite, comme nous le verrons plus loin, cette dose a pu être portée sans inconvénient à  $\frac{1}{4}$  de milligramme par jour. Remarquons dès maintenant que cette posologie se rapproche de celle de l'ouabaïne et s'écarte par contre de celle de la Convallamarine, pour laquelle des doses beaucoup plus fortes (0 g. 005) ont été utilisées par Laubry et ses élèves.

La Convallatoxine est un médicament récent, et les essais cliniques sont encore relativement peu nombreux. Avant notre thèse, une seule publication a paru dans la Presse médicale : c'est celle de MM. Ch. Aubertin, Lévy et Wester dans le *Paris Médical* du 7 mai 1932. Nos propres recherches remontent à février 1932, et il est vraisemblable qu'elles se sont faites parallèlement à celles de ces auteurs. Le travail de ces derniers repose sur 26 observations; nous les résumerons tout d'abord, priant le lecteur de se rapporter pour plus de détails à l'article original.

## Résumé des observations de MM. Aubertin, Lévy et Wester.

Ces auteurs ont employé des ampoules contenant 0 mg. 143, soit  $\frac{1}{7}$  de milligramme par cc., répétant cette dose dans certains cas deux fois par jour. Ils ont obtenu les résultats suivants :

Dans sept cas d'insuffisance ventriculaire gauche progressive, chez des hypertendus avec ou sans aortite, ils ont observé quatre résultats nettement favorables, deux résultats médiocres et un résultat nul.

Dans l'insuffisance cardiaque des mitraux, dont ils observèrent dix cas (six présentant une arythmie complète), une fois le résultat fut très bon, trois fois les résultats furent bons, quatre fois médiocres et une fois ce fut un échec complet. Il est à noter que les résultats n'ont pas paru différents que le pouls soit régulier ou qu'il soit en arythmie complète.

Chez huit sujets atteints d'insuffisance cardiaque par myocardite chronique sans hypertension on retrouve des résultats sensiblement comparables aux précédents. Dans un cas, le résultat fut très favorable avec une abondante diurèse de 6 litres par jour, disparition des œdèmes et une perte de poids de près de 20 kilos en quelques jours. Deux cas furent bons, analogues comme résultat à ceux obtenus avec une série d'ouabaïne chez le premier de ces malades et chez le second avec une cure digitalique; quatre résultats furent médiocres, et enfin une fois la Convallatoxine resta absolument sans effet, alors que l'ouabaïne avant et après la cure de Convallatoxine s'était montrée efficace.

Les auteurs ont enfin obtenu un résultat assez bon dans un cas typique d'insuffisance ventriculaire droite chez un malade atteint d'artérite pulmonaire, avec dilatation ventriculaire droite, bruit de galop, cyanose, dyspnée intense et hépatomégalie. Ils ont cru pouvoir conclure de ces premières études que la Convallatoxine est un médicament doué d'une réelle

efficacité, qu'elle serait indiquée dans toutes les variétés d'insuffisance cardiaque chronique, mais particulièrement dans l'insuffisance cardiaque à type d'asystolie classique, et que, d'autre part, elle n'a pas une action très rapide, ses effets ne se manifestant qu'à partir de la cinquième injection.

### Observations personnelles.

Les observations qui vont suivre concernent quelques malades traités par la Convallatoxine, dans le Service du Professeur Sabrazès, et certaines sont dues à l'obligeance du Docteur Pauzat (1).

#### OBSERVATION I.

P..., 72 ans, scléreux pulmonaire et hypertendu ancien. Entre à l'hôpital pour congestion pulmonaire aiguë datant de vingt-quatre heures.

L'examen à l'entrée montre :

Température : 39°3.

Pouls : 102.

Tension artérielle : Mx, 21; Mn, 9; I, 7 (Pachon).

Respiration : 30.

Urines : 1.300 cc.

*Cœur* : Hypertrophié. La pointe bat dans le 6<sup>e</sup> espace, à 2 centimètres en dehors du mamelon.

*Auscultation* : Bruits bien frappés. Pas de souffle. Élévation de l'aorte et des sous-clavières.

*Poumons* : Expectoration purulente à flore polymicrobienne.

*Auscultation* : Foyers disséminés de congestion dans les deux plages, surtout marquée à la base droite.

Traces d'albumine.

---

(1) Nous avons employé le même médicament que MM. Aubertin, Lévy et Wester; il nous a été fourni par la Maison Hoffman-La Roche.

Insomnie et vive agitation surtout nocturne.

Subdélire.

Traitement institué : Métaux colloïdaux et solucamphre.

Pendant les trois jours suivant son entrée, l'état du malade ne subit aucun changement.

Le quatrième jour, aggravation et apparition d'une insuffisance cardiaque :

Pouls : 130.

Tension : Mx, 19; Mn, 10; I, 5 (Pachon).

Respiration : 38.

Œdème malléolaire accentué.

Congestion hépatique marquée : Le foie déborde de 2 travers de doigt les fausses côtes.

Urines : 900 cc.

On pratique alors une injection de 1/4 de milligramme de Convallatoxine et on abandonne toute autre thérapeutique.

Le lendemain, tous les signes d'insuffisance ont disparu; le malade est plus calme.

Pouls : 84.

Les œdèmes ont disparu.

Urines : 1.600 cc. depuis la veille.

Tension remontée : Mx, 20 ; Mn, 9; I, 5.

Nous laissons alors la maladie évoluer en surveillant le malade. La température se maintint élevée et l'état pulmonaire persista pendant trois jours, puis tout rentra dans l'ordre et le malade guérit sans nouvelle rechute d'insuffisance cardiaque.

La médication tonicardiaque ultérieure a consisté à donner un extrait d'Adonis Vernalis à l'intérieur.

*Conclusion.* — Cette observation nous montre qu'au cours d'un fléchissement du cœur droit, chez un malade atteint de pneumopathie aiguë, une injection unique de 1/4 de milligramme de Convallatoxine semble avoir rétabli la tonicité cardiaque.

OBSERVATION II.

Mme N..., 69 ans. Entre à l'hôpital pour crises de dyspnée occasionnées par une myocardite ancienne. Elle présente en outre un mauvais fonctionnement rénal.

A l'examen, et d'après l'anamnèse, on s'aperçoit que le malade subit une crise d'insuffisance cardiaque remontant à plusieurs jours.

*Cœur* : A l'auscultation, les bruits du cœur sont assourdis, et on note une tachycardie assez marquée.

Pouls : 130.

Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 11; I, 3/4.

*Poumons* : Orthopnée marquée.

Respiration : 40 par minute.

A l'auscultation : râles de congestion aux deux bases.

*Oligurie* :

Urines : 400 cc. par vingt-quatre heures.

Albuminurie légère.

Œdème pré tibial.

Congestion hépatique. Gros foie, douloureux.

On pratique une injection de 1/4 de milligramme de Convallatoxine. Vingt-quatre heures après, l'œdème pré tibial a disparu, la respiration est plus calme : 30 par minute.

Tension remontée : Mx, 17; Mn, 12; I, 2.

Le pouls reste à 114.

L'oligurie persiste cependant et, de plus, une agitation vive survient.

Trente-six heures après, l'agitation et l'oligurie se sont maintenues; un Cheyne-Stokes est apparu; la tension cependant reste remontée, le pouls est à 100 et les bruits du cœur ont plus d'intensité.

On pratique alors une saignée de 350 grammes, qui fait tout rentrer dans l'ordre dans les vingt-quatre heures qui suivent.

Trois jours après, l'amélioration, qui avait suivi la saignée et qui était allée en s'accroissant, s'affirme, et la malade arrive à uriner 1.600 cc. par jour.

La guérison survient au bout de quatre jours.

*Conclusion.* — Nous voyons dans ce cas complexe d'urémie avec insuffisance cardiaque qu'une unique injection de Convallatoxine a eu une action partielle, influençant simplement le fléchissement du cœur droit.

### OBSERVATION III.

L..., âgé de 70 ans, est un malade qui présente depuis plusieurs mois des petites crises d'insuffisance cardiaque ayant cédé antérieurement à la digitale et au glucoside d'Adonis Vernalis. C'est par ailleurs un vieil emphysémateux avec bronchite chronique.

Il est pris une nuit d'une crise de dyspnée assez intense.

A l'examen, on note :

Pouls : 88.

Tension artérielle : Mx, 13; Mn, 9; I, 3.

Respiration : 24.

Cœur : Légèrement dilaté; pointe à 2 travers de doigt en dehors du mamelon.

A l'auscultation : légère arythmie; quelques extrasystoles.

Poumons : Râles de congestion aux bases. Bronchite chronique. Emphysème.

Hépatomégalie douloureuse.

OEdème pré tibial marqué.

Oligurie : Urines, 500 cc. en vingt-quatre heures.

On injecte 1/4 de milligramme de Convallatoxine.

Douze heures après, la dyspnée a diminué : 19 mouvements respiratoires par minute.

La congestion hépatique est moins nette.

Le pouls est à 80.

Les oedèmes ont diminué considérablement et la diurèse est passée de 500 à 1.000 cc. (en douze heures).

La tension est de : Mx, 17; Mn, 9; I, 4.

Quarante-huit heures après, on ne voit plus trace d'œdème; le pouls se maintient à 70 et le malade peut songer à se lever.

*Conclusion.* — Cette observation montre qu'un début de fléchissement cardiaque chez un malade atteint d'affection pulmonaire ancienne et sujet à des crises d'insuffisance cardiaque a été enrayé rapidement par l'injection de 1/4 de milligramme de Convallatoxine.

#### OBSERVATION IV.

Mme M..., âgée de 67 ans, est une malade atteinte d'ectasie aortique ancienne avec crises d'angor assez fréquentes. Elle fait pour la première fois, au mois de mars 1932, une crise d'insuffisance ventriculaire droite marquée par une dyspnée légère, de la cyanose et une tachycardie régulière.

A l'examen on note : Pouls : 100.

Tension artérielle abaissée : Mx, 18; Mn, 10; I, 4, alors qu'elle était antérieurement de : Mx, 23; Mn, 7; I, 7.

Respiration : 25.

Le foie est gros.

Les urines sont concentrées et rares : 300 cc. en dix-huit heures.

Il y a un léger œdème malléolaire.

On fait une injection de 1/4 de milligramme de Convallatoxine, qui est très bien supportée.

Vingt-quatre heures après l'injection, nous revoyons la malade, et nous constatons que :

La dyspnée n'existe plus. Respirations : 16.

Le pouls est à 86.

L'œdème a disparu, ainsi que la congestion hépatique.

La tension est remontée à : Mx, 28; Mn, 8; I, 6.

Les urines sont claires, mais relativement peu augmentées : 800 cc. en vingt-quatre heures.

*Conclusion.* — Chez une aortique ancienne ayant fait des crises d'insuffisance ventriculaire gauche antérieures, la première crise d'insuffisance ventriculaire droite a été bien enrayée par 1/4 de milligramme de Convallatoxine.

#### OBSERVATION V.

Mme C..., 48 ans. Entre à l'hôpital pour dyspnée s'accompagnant de mauvais état général avec amaigrissement. Elle présente une insuffisance mitrale ancienne.

*Cœur :* A l'examen du cœur, on perçoit, à l'auscultation, un souffle systolique à la pointe.

Pouls : 110.

Tension : Mx, 11; Mn, 7; I, 2.

Respiration : 48.

*Appareil pulmonaire :* Râles crépitants et sous-crépitaux aux deux bases. Dyspnée marquée.

Foie gros et douloureux.

Œdème des membres inférieurs avec godet d'empreinte.

Urines foncées et rares : 500 cc. en vingt-quatre heures; présence d'albumine.

Nous faisons à cette malade deux injections d'ouabaine intraveineuse à un jour d'intervalle; mais elles sont mal supportées (vomissements) et l'insuffisance ventriculaire n'est pas influencée; on commence alors une cure digitalinique (XX gouttes de digitaline par jour), mais le cœur réagit mal et la théobromine reste sans effet dans les trois jours qui suivent. On fait alors le quatrième jour une première injection de Convallatoxine, suivie le lendemain et le surlendemain de deux autres injections quotidiennes, tout en continuant la digitaline.

Le cinquième jour, on obtient une amélioration considérable : les œdèmes disparaissent.

A l'auscultation du cœur, le souffle à la pointe n'est plus perçu.

Une abondante diurèse s'établit : 900, puis 1.200 cc. par vingt-quatre heures.

La tension remonte et se maintient à : Mx, 13; Mn, 9; I, 3.

Le pouls, progressivement, redevient normal et se fixe à 84.

*Conclusion.* — Cette observation met en évidence ce fait que la Convallatoxine est capable de sensibiliser un cœur à une autre médication tonicardiaque, la digitaline dans ce cas; et il semble que l'association des deux médicaments ait donné des résultats.

#### OBSERVATION VI.

Mme V..., 68 ans, entre à l'hôpital pour congestion pulmonaire gauche.

L'examen nous<sup>4</sup> donne : Température, 38°5, avec un léger délire.

*Cœur* : Hypertrophié. A l'auscultation, le premier bruit est un peu sourd. Pas de souffle, ni bruits de galop. Tachycardie.

Pouls : 108.

Tension artérielle : Mx, 12; Mn, 5; I, 0,5.

*Appareil pulmonaire* : Le poumon gauche présente à la base un foyer congestif.

Respiration : 30.

Les urines sont concentrées : 700 cc. en vingt-quatre heures; ni sucre, ni albumine.

*Traitement* : Huile camphrée et métaux colloïdaux. Le lendemain, la température est tombée, mais il persiste un encombrement pulmonaire marqué, et les signes d'insuffisance cardiaque se sont accentués :

L'œdème est plus important.

Le pouls est à 120.

D'autre part, on note l'apparition dans la bouche de nombreux éléments de muguet.

On fait alors une première injection de Convallatoxine de 1/4 de milligramme.

Vingt-quatre heures après, on note toujours le même état pulmonaire avec un certain degré de dyspnée, mais le pouls est à 86.

L'œdème a diminué.

La tension est remontée : Mx, 13,5; Mn, 9; I, 2.

Diurèse relative : 900 cc.

Nous faisons cependant au quatrième jour de la maladie une seconde injection de Convallatoxine de 1/4 de milligramme.

Le cinquième jour, toute trace d'insuffisance cardiaque a disparu :

Pouls : 80, plus trace d'œdème.

Tension : Mx, 14; Mn, 9; I, 3.

Diurèse : 1 litre.

L'encombrement pulmonaire a duré encore quelques jours. Le cœur que l'on a continué de soutenir par un extrait d'Adonis Vernalis n'a plus fléchi jusqu'à la guérison.

*Conclusion.* — Cette observation est un exemple de fléchissement cardiaque au cours d'une affection pulmonaire qui a été enrayé par deux injections de Convallatoxine à vingt-quatre heures d'intervalle.

#### OBSERVATION VII.

D..., 44 ans, est un malade présentant une néphrite chronique avec albuminurie et rétention chlorurée en évolution depuis un an environ.

Il se présente un après-midi à la consultation du Docteur Pauzat, venant d'effectuer un assez long voyage (car il habite un département voisin), dans l'état suivant :

Tachycardie : Pouls, à 110.

Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 11; I, 1/4.

*Cœur* : Hypertrophié. La pointe bat dans le 6<sup>e</sup> espace intercostal en dehors de la ligne mamelonnaire, frémissement léger à la palpation précordiale.

Auscultation : Premier bruit légèrement soufflant.

*Poumons* : La dyspnée est cependant légère.

Respiration : 24 par minute, sans orthopnée.

Le foie est volumineux et douloureux.

Œdème malléolaire.

Ajoutons que l'urine prélevée ce jour-là avant que le malade ne se couche contenait 11 g. 40 d'albumine (les chiffres moyens présentés par le malade étant de 4 g. 20, d'après le résultat des analyses antérieures).

On porte le diagnostic de dilatation du cœur et on invite le malade à prendre le lit immédiatement.

Quatre heures après, on revoit le malade, son état a subi une transformation considérable :

Pouls : 80.

Cœur et foie normaux.

Œdème malléolaire disparu.

Albumine : 6 grammes.

Pour renforcer la tonicité cardiaque et permettre au malade de rentrer chez lui, nous pratiquons une injection de 1/4 de milligramme de Convallatoxine. Cette injection est admirablement tolérée, et le lendemain le malade ne présentait plus aucun signe d'insuffisance cardiaque :

Pouls : 60.

Aucun signe cardiaque.

Albumine : 1 g. 15.

Notons de plus qu'au moment de l'injection, le malade présentait 0 g. 35 d'urée dans le sang et un B.-W. négatif.

*Conclusion.* — Nous voyons par cette observation que dans un cas de néphrite chronique grave, avec un orthostatisme particulièrement marqué de l'albuminurie, chez un malade ayant fait de la rétention chlorurée accentuée et un léger degré d'urémie (régime lacté), 1/4 de milligramme de Convallatoxine a été admirablement supporté et n'a pas donné lieu au plus petit incident toxique.

#### OBSERVATION VIII.

M. S..., âgé de 71 ans, est un cardio-rénal ancien, qui nous arrive avec le tableau clinique suivant :

Dyspnée marquée. Respiration : 32.

Tension : Mx, 19; Mn, 12; I, entre 1/2 et 3.

Œdème considérable des membres inférieurs.

*Cœur* : Volumineux, pointe dans le 6<sup>e</sup> espace à un travers de doigt en dehors de la ligne mamelonnaire.

Auscultation : souffle au premier temps à la pointe. Tachy-arythmie.

*Appareil pulmonaire* : Congestion bilatérale passive des deux bases pulmonaires.

Foie volumineux dépassant de trois travers de doigt le rebord costal et rejoignant la matité cardiaque.

Oligurie : 600 cc. par vingt-quatre heures.

Albuminurie : 0 g. 80.

Dosage de l'urée dans le sang : 0 g. 45.

On pratique une première injection de 1/7 de milligramme de Convallatoxine qui donne les effets suivants :

Diminution des œdèmes et de la congestion hépatique;

Augmentation légère de la diurèse : 760 cc. en dix-huit heures;

Les autres symptômes (dyspnée, tachycardie) ne sont pas sensiblement modifiés.

Le lendemain, vingt-quatre heures après, on fait une injection de 1/4 de milligramme, on augmente donc la dose. Les effets sont plus marqués :

Diurèse considérable : 2 litres.

Pouls : 88, beaucoup plus régulier.

Tension artérielle : Mx, 20; Mn, 12; I, 2.

Les œdèmes ont presque complètement disparu.

Cependant, il continue à persister une certaine dyspnée d'effort.

Dans les deux jours suivants, l'état reste stationnaire : Pouls encore un peu rapide, légèrement arythmique; anasarque disparu, sauf persistance d'une légère infiltration des bases pulmonaires; mais la dyspnée d'effort persiste; la diurèse se maintient à 1 l. 100 (régime liquide réduit).

Au cinquième jour de cette crise, on injecte 1/4 de milligramme d'ouabaine :

La diurèse reste ce qu'elle était : 1 litre;

Le pouls et la tension ne sont pas modifiés;

Seule la dyspnée disparaît.

*Conclusion.* — Dans ce cas d'insuffisance cardiaque chez un scléreux rénal ancien, la Convallatoxine a été un traitement heureux. L'effet diurétique est particulièrement notable, mais pour le produire il a fallu augmenter la dose du produit. La première dose, faite d'après les indications expérimentales, a produit un effet relativement insignifiant; la deuxième dose, double, a produit au contraire un effet immédiat et très accentué.

Il faut remarquer, en outre, que la Convallatoxine a été très bien supportée, sans incident, chez un malade dont les reins sont en mauvais état et qui avait présenté, l'année précédente, une crise d'urémie grave avec Cheyne-Stokes ayant nécessité une saignée de 500 grammes. Notons aussi que nous avons pu faire à la fois dans ce cas de la Convallatoxine et de l'ouabaïne, et que les médications ont semblé se compléter. Après les premiers effets remarquables de la Convallatoxine, surtout sur les œdèmes et la diurèse, l'ouabaïne a parachevé le rétablissement du fonctionnement respiratoire.

#### OBSERVATION IX.

Mme M..., 30 ans, aurait présenté il y a une dizaine d'années une péricardite sèche. Elle a fait ensuite de l'albuminurie et en a présenté depuis à l'occasion d'une grossesse, remontant à trois ans et terminée par césarienne. Elle présente depuis plusieurs mois de la dyspnée d'effort marquée. Elle vient dans le service en crise dyspnéique :

A l'examen :

Respiration : 28.

Pouls : 112.

Tension : Mx, 13; Mn, 10; I, 2.

Cœur : La pointe bat dans le 5<sup>e</sup> espace sur la ligne mamelonnaire.

A l'auscultation, le premier bruit est légèrement soufflé.

Rien à signaler au niveau de l'appareil pulmonaire.

Foie : normal.

Œdème pré tibial.

Pas d'albumine dans les urines.

B.-W. négatif.

La malade est soumise au traitement suivant : repos au lit, régime liquide. On injecte 1/4 de milligramme de Convallatoxine.

Le lendemain, la malade présente une amélioration, elle a très bien reposé, mais se plaint d'une céphalée-frontale légère.

Pouls au lit : 84; après lever : 106.

Plus de dyspnée au moment du lever.

Tension : Mx, 13,5; Mn, 8; I, 2,5.

Cœur : Aucune modification.

Le surlendemain :

Pouls au lit : 66, après lever, 86.

Tension : Mx, 13,5; Mn, 8; I, 2.

On fait une deuxième injection de Convallatoxine (1/4 de milligramme) et on réalimente la malade.

Le troisième jour :

Pouls : 62; après lever, 84.

Tension : Semblable à la veille.

A noter que la malade nous dit avoir éprouvé une extrême sensation de bien-être après l'injection pratiquée la veille.

*Conclusion.* — Cette observation semble mettre en lumière une action particulièrement heureuse et progressive sur la dyspnée et la tachycardie dans un cas de fatigue myocardique.

#### OBSERVATION X.

M. D..., 76 ans, est un artério-scléreux ancien, avec albuminurie intermittente et légère; il se présente dans un état d'insuffisance cardiaque accentuée :

Dyspnée datant d'une vingtaine de jours.

Respiration : 30.

Pouls : 140, très irrégulier.

Tension : Mx, 23; Mn, 13; I, entre 1 et 7.

Cœur : Très volumineux, à trois travers de doigt en dehors de

la ligne mamelonnaire, la limite inférieure se confond avec la matité hépatique; l'espace de Traube a complètement disparu.

Auscultation : Tachyarythmie, pas de souffle perceptible.

*Foie* : Très volumineux, il affleure la 3<sup>e</sup> côte en haut et en avant sur la ligne mamelonnaire, il remonte en arrière à deux travers de doigt au-dessous de la pointe de l'omoplate, donnant à cet endroit les signes d'un pseudo-épanchement, (une ponction exploratrice reste négative).

*Appareil pulmonaire* : Quelques râles congestifs discrets aux bases.

Oedème pré tibial, urines concentrées, albumine 0.2.

*Traitement* : Mise au repos, réduction des liquides pendant vingt-quatre heures. Pendant ce temps, il urine 1.250 cc. et présente 0 g. 20 d'albumine.

Le malade est revu alors, au bout de ces vingt-quatre heures : L'œdème pré tibial s'est atténué par le repos; la dyspnée est encore vive; aucune modification du pouls, ni de la tachy-arythmie. La matité cardiaque et la matité hépatique sont toujours aussi étendues.

Vu la persistance de ces signes, on injecte 1/4 de milligramme de Convallatoxine.

A la suite de l'injection, le malade présente une certaine céphalée et un petit état nauséux.

Dans les douze heures suivantes, la diurèse est de 1 l. 200, égale à celle des vingt-quatre heures précédentes, mais dans les douze heures suivantes, elle diminue : 600 cc. seulement.

La dyspnée diminue.

Le pouls est à 100 plus régulier.

La matité hépatique diminue elle aussi dans des proportions considérables; la matité cardiaque, elle, se rapproche de la ligne mamelonnaire.

Le troisième jour : les mêmes symptômes favorables persistent, mais l'oligurie apparaît : 500 cc.; albuminurie, 0 g. 23. Pas de cylindrurie ni d'hématurie.

On pratique une deuxième injection de 1/4 de milligramme de Convallatoxine.

Le quatrième jour : Malgré l'injection de la veille, l'état du malade s'est aggravé, la dyspnée s'est réaccentuée.

Il présente une orthopnée marquée.

Le pouls est à 120, de nouveau très arythmique.

Le foie s'hypertrophie de nouveau.

L'oligurie persiste : 500 cc.

On donne 0 g. 80 de poudre de feuilles de digitale en infusion.

Le cinquième jour : La dyspnée a diminué, la diurèse a un peu augmenté : 700 cc.

Le foie revient à ses dimensions normales, mais le pouls bat toujours aux environs de 120, aussi arythmique.

Le dosage de l'urée dans le sang donne 0 g. 42. On prescrit une nouvelle infusion de 0 g. 80 de poudre de feuille de digitale.

Le sixième jour : De nouveau, la dyspnée réapparaît, le malade dit avoir mal supporté la digitale et présente de nouveau un état nauséux.

La diurèse est de 800 cc. en légère augmentation, le pouls s'est ralenti et régularisé, il est à 80; la matité hépatique se rapproche de la normale, mais l'espace de Traube reste toujours mat. On fait une saignée de 250 grammes. Le dosage de l'urée dans ce sang donne 0 g. 54.

Le septième jour : L'amélioration se produit du côté de la dyspnée et du pouls.

Respiration : 20.

Pouls : 60.

Mais l'oligurie se reproduit : 450 cc.

Les huitième et neuvième jours : L'oligurie persiste : 400 cc.

Le pouls reste régulier.

On redonne 0 g. 60 de macération de poudre de feuille de digitale.

La diurèse a semblé se rétablir à la fin du neuvième jour, mais la famille emmenant le malade hors de Bordeaux, nous n'avons pu recueillir la suite de l'observation.

Nous pouvons en tirer cependant une conclusion.

*Conclusion.* — Il s'agit dans cette observation d'un cas d'insuffisance cardiaque chez un malade présentant un fonc-

tionnement rénal défectueux. La Convallatoxine ne semble pas avoir été bien supportée, après une apparence d'efficacité : diurèse abondante dans les douze premières heures, modification heureuse du pouls et des congestions viscérales. Malgré cela, l'oligurie a réapparu, et non seulement une deuxième injection ne l'a pas fait rétrocéder, mais encore elle n'a pu empêcher les désordres du côté du pouls et la congestion hépatique de se reproduire.

Faut-il parler dans ce cas d'inactivité de la Convallatoxine, ou d'influence défavorable ?

Il faut dire, à la décharge de ces médicaments, que la substitution de la digitale n'a pas semblé beaucoup plus heureuse : mêmes incidents d'intolérance (céphalés, état nauséeux), action nulle sur la diurèse et obligation de faire une saignée. Seul le pouls semble avoir été influencé favorablement et d'une façon plus définitive par la digitale que par la Convallatoxine.

### Discussion de ces observations.

Nos observations ont trait à une dizaine de cas d'insuffisance cardiaque, dont trois sont survenues au cours de pneumopathies aiguës ou chroniques (obs. I, III, VI); un cas est consécutif à l'évolution d'un anévrysme de l'aorte (obs. IV); un cas a été provoqué par un affaiblissement primitif en apparence du myocarde (obs. IX); quatre sont apparus chez des cardio-rénaux (obs. II, VII, VIII et X); un cas enfin est survenu chez une malade ayant présenté une insuffisance mitrale (obs. V).

Dans tous ces cas, l'insuffisance a été caractérisée par les modifications du pouls et de la tension artérielle, l'augmentation du cœur, la dyspnée, les œdèmes périphériques et viscéraux. Tous nos malades ont été soumis au repos et au régime de la réduction des liquides; mais nous avons soi-

gneusement évité pendant l'administration de la Convallatoxine, sauf dans un cas (obs. V) de donner tout autre tonique cardiaque.

La tolérance des insuffisants cardiaques pour la Convallatoxine nous a semblé bonne d'une façon générale. Sur nos dix cas, quatre concernaient des cardio-rénaux avec albuminurie et une disposition à faire de la rétention uréique : chez deux d'entre eux (obs. VII et VIII), l'injection a été remarquablement supportée; chez le troisième (obs. X), il semble ne pas en avoir été de même, il faut peut-être attribuer à la Convallatoxine l'aggravation d'un état rénal préexistant, et l'accentuation de l'oligurie. Nous rapprochons cette observation de l'observation II, où l'administration de la Convallatoxine a été également suivie d'une oligurie assez marquée, ayant nécessité aussi une saignée. Nous pensons que l'on peut conclure de ces deux cas que, chez les cardio-rénaux la Convallatoxine doit être administrée avec une grande prudence. Au besoin devra-t-on doser l'urée avant de l'administrer et surtout suivre la diurèse consécutive; si celle-ci se maintient et s'accroît, on peut, croyons-nous, continuer la médication. La Convallatoxine, sur ce point, ne fait pas différemment des autres cardio-toniques, on sait avec quelle prudence on doit manier la digitaline, et surtout l'ouabaine chez les cardio-rénaux. Rappelons les travaux de Granier, de Lyon, qui a reproché à l'ouabaine de créer dans de nombreux cas des albuminuries.

Dans tous nos cas, l'action de la Convallatoxine semble indéniable; mais elle est loin d'avoir toujours montré une efficacité égale. Dans toutes les observations rapportées, le pouls a été ralenti, la tension artérielle maxima relevée et l'indice oscillométrique augmenté; les œdèmes se sont résolus. Vis-à-vis de la diurèse, son action est très inégale, ce qui dépend peut-être de la perméabilité rénale. Ainsi, dans l'observation VIII, la diurèse est passée de 600 cc. à 2.000 et s'est maintenue ensuite d'une façon durable à un taux élevé (1.400), tandis que, dans l'observation X, après douze

heures de diurèse (1.200 au lieu de 600), l'oligurie a réapparu, plus intense qu'avant l'injection; et enfin, dans l'observation II, il n'y a pas eu de phase diurétique initiale, l'oligurie ayant succédé à l'injection du remède.

L'influence sur le rythme cardiaque ne ressort pas très nettement de nos observations, la plupart des malades traités par nous avaient en effet un rythme régulier. Cependant, dans les observations VIII et X, où il y avait tachy-arythmie, le produit semble avoir eu une influence régulatrice.

Nous avons utilisé la Convallatoxine mise à notre disposition en nous inspirant des données expérimentales que nous fournissaient les divers auteurs, à la manière de l'ouabaïne. Nous avons essayé des injections rares, mais relativement fortes, afin d'obtenir des effets immédiats et rapides. Nous avons été amené ainsi à modifier notre propre posologie. Dans l'observation VIII, qui a été l'une des premières en date, frappé du fait que l'injection de 1/7 de milligramme ne semblait pas amener d'effets notables, et recherchant cette action plus brutale, nous avons doublé la dose et injecté 1/4 de milligramme. Dans les autres observations, c'est cette dernière dose que nous avons injectée d'emblée, et nous avons eu l'impression, en pratiquant ainsi, que, si l'action toni-cardiaque ne se produisait pas dans les quarante-huit heures, nous avions peu de chances de l'obtenir et qu'il y avait peut-être même inconvénient à poursuivre cette thérapeutique.

Si nous comparons les résultats que nous avons obtenus à ceux qu'ont publiés MM. Aubertin, Lévy et Wester et si nous rapprochons de leurs conclusions celles que nos observations nous ont permis de tirer, nous constatons qu'il y a en apparence une certaine divergence. Ces auteurs préconisent des injections répétées quotidiennes ou biquotidiennes pendant des périodes de huit à dix jours, et ils croient que les premiers effets ne peuvent être obtenus qu'au bout de quatre ou cinq injections. Nous-même nous nous sommes contenté de une, deux, trois injections au plus et croyons

avoir obtenu dès la première injection des résultats tangibles. Cette différence est peut-être due simplement au fait que nous avons utilisé une posologie différente. M. Aubertin, recherchant les effets à longue distance, s'est servi de solutions relativement faibles, tandis que nous, voulant des effets immédiats, nous avons utilisé des solutions concentrées. Est-il nécessaire de faire un choix entre les deux méthodes ? Nous ne le croyons pas, et nous pensons plutôt que chacune doit trouver ses indications. Aux formes d'insuffisance à développement rapide, en quelque sorte aiguës, conviendrait peut-être, comme c'est le cas dans les défaillances cardiaques consécutives aux affections pulmonaires, notre thérapeutique plus décisive; aux insuffisances cardiaques d'évolution plus chronique conviendrait peut-être mieux la façon de procéder de M. Aubertin; elle a sans doute l'avantage d'être moins toxique. Peut-être, employée dans nos observations de cardio-rénaux, où nos doses semblent avoir été mal supportées, aurait-elle été mieux tolérée ?

C'est une hypothèse qu'il serait important de vérifier dans d'autres cas analogues.

---

## CONCLUSIONS

---

### A. — EXPÉRIMENTALES.

I. — La Convallatoxine, le dernier et le plus pur des glucosides tirés du muguet, est aussi celui qui possède l'action cardio-tonique la plus énergique.

II. — Ses effets la font classer parmi les cardio-toniques du second groupe, avec le Strophantus, la Scille et l'Adonis Vernalis.

III. — Elle agit très rapidement et ne s'accumule que très peu.

### B. — CLINIQUES.

I. — Son action tonocardiaque semble aussi évidente chez l'homme que chez l'animal.

II. — Elle relève la tension artérielle, elle fait disparaître les œdèmes, facilite la diurèse, ralentit et régularise le pouls.

III. — Médication en général bien tolérée; elle semble devoir être maniée avec une prudence particulière chez les malades atteints de néphrite chronique.

IV. — Elle peut être utilisée de deux façons : par dose de  $\frac{1}{4}$  de milligramme en série courte ou par dose de  $\frac{1}{7}$  de milligramme en série longue.

V. — Elle ne nous semble pas appelée à remplacer la digitaline ou l'ouabaïne, mais doit prendre place à côté d'elles comme tonicardiaque de suppléance ou de réactivation et peut être employée simultanément avec elles.

VU : *Le Doyen,*  
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :  
*Le Président,*  
J. SABRAZES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :  
Bordeaux, le 13 décembre 1932.  
*Le Recteur de l'Académie.*  
A. TERRACHER.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- AUBERTIN (Ch.), LÉVY et WESTER. — *Paris médical*, 7 mai 1932.
- BARDET. — Nouveaux remèdes, 1886.
- CARTHEUSER. — Matière médicale, 1745.
- CONSTANTIN (Paul). — *Soc. therap.*, 8 nov. 1893.
- COUPEROT. — La Convallamarine en injections intraveineuses.  
Thèse Paris, 1926.
- DELAS. — *Bull. de la Soc. d'hist. nat. de Toulouse*, 1<sup>er</sup> trim., 1926.
- DESPLATS. — *Journ. des connais. méd. de Lille*, 1882.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Les nouveaux remèdes, 1886.
- DURIEUX. — Etude comparative du muguet et de la digitaline.  
Thèse Bordeaux, 1882.
- FILHOUD-LAVERGNE. — Etude physiologique et thérapeutique sur le  
Convallaria Maialis. Thèse Paris, 1883.
- FONSSAGRIVES. — *Traité de thérapeutique appliquée*, t. II, 1878.
- FROMHERTZ et WELSCH. — *Archiv. für exp. path. und pharm.*,  
vol. 161, fasc. III.
- HATCHER et BRODY. — *Amer. Journ. of pharm.*, 1910, t. LXXXII,  
p. 360.
- HATCHER. — *Amer. Journ. of physiol.*, t. XXIII, p. 303, 1909.
- KARRER. — *Helvética chimica acta*, t. XII.
- LABBÉE. — Convallaria Maialis et Convallamarine. *Gaz. hebd.*, 1884,  
t. XXI, p. 329.
- LAICRE. — Etude physiologique du Convallaria Maialis et de ses  
principes actifs. Thèse Paris, 1903.
- LANGLEBERT (Ad.). — Des médicaments cardiaques. Du Convallaria  
Maialis. Paris, 1889.
- Des affections cardiaques; traitement par le Convallaria  
Maialis. Paris, 1884.

- LAUBRY et ROUTIER. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 juill. 1925, p. 1207-1210.
- LAUBRY et TROCME. — *Prat. méd. franç.*, 65-67, févr. 1927.
- LENNEKER. — Remarks upon the therapeutic action of Convallaria. *Therap. gaz. Detroit*, 1907, t. XXIII, p. 616.
- LÉVY (Jeanne) et CAHEN (R.). — *Paris médical*, 15 juin 1929.
- LIND VAN WYNGAARDEN. — *Arch. fur exp. path. und pharm.*, 1926, t. 113, p. 40.
- MANQUAT. — *Traité élémentaire de thérapeutique*, t. III, p. 75, Paris, 1920.
- MARME. — *Uber Convallamarin ein neues herzgift*, 1867.
- MAUREL. — *C. R. de la Soc. de biol. de Paris*, 1906, t. LXI, p. 52-55.
- MERCIER. — *Bulletin médical*, 6 avril 1929.
- MOUQUIN et BALACEANO. — *Gaz. méd. de France*, 15 juill. 1932.
- NOGUES. — *Essais sur la Convallaria Mañalis*: Thèse Paris, 1883.
- OKUSCHIMA. — *Arch. fur exp. path. und pharm.*, 1922, vol. 95, p. 258.
- PETER. — *Traité des maladies du cœur*, 1882.
- Répertoire général de pharmacie pratique*, Paris, 1928, p. 1010-1011.
- REUTTER. — *Traité de mat. méd. et de chimie végétale*, Paris, 1923, fasc. I, p. 97.
- ROBIN. — *Traité de thérapeutique*, 1887.
- ROWTREE et MACHT. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. LXV, p. 870, 1916.
- SEE (Germain). — *Recherches sur le Convallaria Mañalis*. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 4 juill. 1882.
- SEE (Germain), BOCHFONTAINE et HARDY. — *Bull. gén. de thérap.*, t. 103, 1882.
- TANRET. — *Bull. gén. de thérap.*, t. 103, 1882.
- TIFFENEAU, LÉVY (Mlle) et PICHOT. — *Paris médical*, 16 juin 1928.
- TROITSKY. — *Allgem. Med. Centr. Zeit.*, 1881, p. 292.
- VAQUEZ. — *Médicaments et médications cardiaques*, Paris, 1925, p. 111.
- WURTZ. — *Dictionnaire de chimie*, 1881.

---

17453. — Bordeaux, Imprimerie de l'Université, 3-6, place Saint-Christoly. — 1932.

---





